

**ISOQUINOLINE DERIVATIVE BEARING SULFONE GROUP**

Publication number: JP61227581

Publication date: 1986-10-09

Inventor: HIDAKA HIROYOSHI; SONE TAKANORI

Applicant: ASAHI CHEMICAL IND; HIDAKA HIROYOSHI

Classification:

- international: C07D401/12; A61K31/55; A61P7/02; A61P9/08;  
A61P9/10; A61P9/12; A61P25/28; C07D217/00;  
C07D243/00; C07D401/00; A61K31/55; A61P7/00;  
A61P9/00; A61P25/00; C07D217/00; C07D243/00;  
(IPC1-7): A61K31/55; C07D217/00; C07D243/00;  
C07D401/12

- european:

Application number: JP19850068512 19850402

Priority number(s): JP19850068512 19850402

Best Available Copy

Report a data error here

**Abstract of JP61227581**

NEW MATERIAL: An isoquinoline derivative of formula I (A is ethylene unsubstituted or substituted in H atoms bonding to carbon atoms with alkyl of 1-6 carbon atoms, phenyl or benzyl; B is propylene unsubstituted or substituted with 1-6 carbon atoms, phenyl, benzyl; R is H, 1-6C alkyl) and its acid adduct. EXAMPLE: 1-(5-Isoquinolinesulfonyl)homopiperazine. USE: It acts on smooth muscles of blood vessels in mammals and is used as a vasodilator, cerebral circulation improver, remedy for heart attack and as a preventive for cerebral thrombosis and hypertension. PREPARATION: The reaction of 5-isoquinolinesulfonyl chloride of formula VII with a homopiperazine derivative of formula VIII in the presence of an acid acceptor gives the compound of formula I.

.....  
Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-227581

⑤ Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和61年(1986)10月9日

C 07 D 401/12  
// A 61 K 31/55

7431-4C

AAM  
ABR  
ABU  
ACB(C 07 D 401/12  
217:00  
243:00)

審査請求 未請求 発明の数 1 (全9頁)

⑭ 発明の名称 スルホン基を有するイソキノリン誘導体

⑮ 特 願 昭60-68512

⑯ 出 願 昭60(1985)4月2日

⑰ 発 明 者 日 高 弘 義 津市観音寺町799-75

⑱ 発 明 者 曾 根 孝 範 富士市蛟島2番地の1 旭化成工業株式会社内

⑲ 出 願 人 旭化成工業株式会社 大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

⑳ 出 願 人 日 高 弘 義 津市観音寺町799-75

㉑ 代 理 人 弁理士 清水 猛

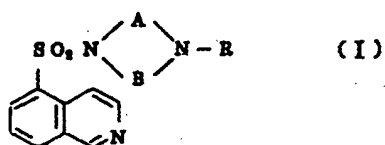
## 明 細 書

## 1 発明の名称

スルホン基を有するイソキノリン誘導体

## 2 特許請求の範囲

(1) 一般式 (I)



(式中、Aは無置換または炭素に結合する水素が炭素数1ないし6個のアルキル基、フェニル基あるいはベンジル基で置換されているエチレン基、Bは無置換または炭素数1ないし6個のアルキル基、フェニル基あるいはベンジル基で置換されているプロピレン基、Rは水素原子または炭素数1ないし6個のアルキル基を表す。)で示されるイソキノリン誘導体およびその酸付加塩。

(2) Rが水素原子である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(3) Aが無置換のエチレン基、Bが無置換のプロ

ピレン基である特許請求の範囲第2項記載の化合物。

(4) Aが炭素に結合する水素が炭素数1ないし6個のアルキル基あるいはフェニル基で置換されたエチレン基、Bが無置換のプロピレン基である特許請求の範囲第2項記載の化合物。

(5) Aが無置換のエチレン基であり、Bが炭素に結合する水素が炭素数1ないし6個のアルキル基またはベンジル基で置換されたプロピレン基である特許請求の範囲第2項記載の化合物。

(6) Rが炭素数1ないし6個のアルキル基である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(7) Aが無置換のエチレン基であり、Bが無置換のプロピレン基である特許請求の範囲第6項記載の化合物。

## 3 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

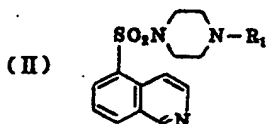
本発明は、哺乳動物の血管平滑筋に影響し、血管拡張剤、脳循環改善剤、狭心症治療薬、脳血管系の血栓症、高血圧症の予防治療薬として有用な

特開昭61-227581(2)

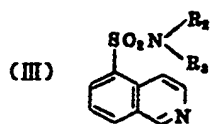
新規物質に関するものである。

(従来の技術)

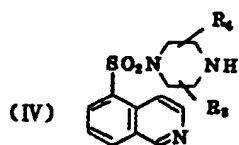
下記の式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)で示される化合物は、既知の物質であり、循環器官の治療薬として有用であることが知られている。



特開昭57-156468



特開昭57-200366

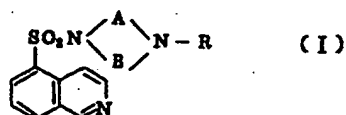


特開昭58-121279

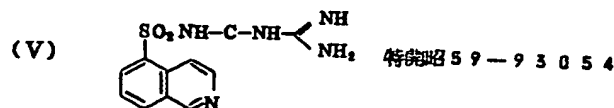
アリール基、アラルキル基で置換された炭素数  $n$  個のアルキレン基 ( $n$  は10を越えない正の整数、 $m$  は0ないし  $2 \times n$  の整数)、 $R_1$  は水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基またはアリール基、 $R_2$  は水素原子、炭素数1ないし10のアルキル基、アリール基、アラルキル基または直接もしくはO原子を介して結合し、隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を表わす、 $u$ 、 $v$  は0ないし9の整数を表わす。

(発明の構成)

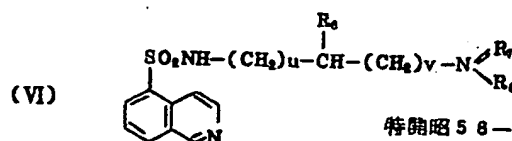
本発明は、一般式(I)



(式中、Aは無置換または炭素に結合する水素が炭素数1ないし6個のアルキル基、フェニル基あるいはベンジル基で置換されているエチレン基、Bは無置換または炭素に結合する水素が炭素数1



特開昭59-93054



特開昭58-121278

(式中、 $R_1$  はアルキル基、アリール基、アラルキル基、ベンゾイル基、シンナミル基、フロイル基または式  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OR}')-\text{C}_6\text{H}_5$  (式中、 $R'$  は低

級アルキル基を表わす)で示される基、 $R_2$ 、 $R_3$  は同じかもしくは異なって水素原子、低級アルキル基であるか、互いに直接または酸素原子を介して結合し、隣接するNとともに複素環を形成する基、 $R_4$  は水素原子または炭素数1ないし10のアルキル基、 $R_5$  は炭素数1ないし10のアルキル基、アリール基またはアラルキル基を表わし、 $C$  は  $m$  個の水素原子が炭素数1ないし10個のアルキル基、

ないし6個のアルキル基、フェニル基あるいはベンジル基で置換されているプロピレン基、 $R$  は水素原子または炭素数1ないし6個のアルキル基を表わす。)で示される化合物およびその薬学的に許容される酸付加塩に関する。

本発明の一般式(I)で示される具体的化合物としては、次の化合物を挙げることができる。

- (1) 1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモビペラジン
- (2) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-2-メチルホモビペラジン
- (3) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-メチルホモビペラジン
- (4) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-メチルホモビペラジン
- (5) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-2,3-ジメチルホモビペラジン
- (6) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3,3-ジメチルホモビペラジン
- (7) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-

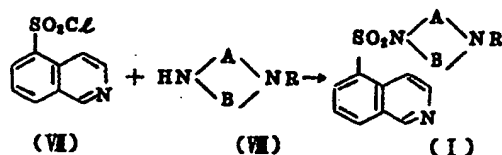
## 特開昭61-227581(3)

- エチルホモビペラジン
- (8) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-  
プロピルホモビペラジン
- (9) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-  
イソブチルホモビペラジン
- (10) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-  
フェニルホモビペラジン
- (11) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-  
ベンジルホモビペラジン
- (12) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-  
エチルホモビペラジン
- (13) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-  
プロピルホモビペラジン
- (14) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-  
ブチルホモビペラジン
- (15) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-  
ペンチルホモビペラジン
- (16) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-  
ヘキシルホモビペラジン
- (17) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-

- フェニルホモビペラジン
- (18) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-  
ベンジルホモビペラジン
- (19) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-  
メチルホモビペラジン
- (20) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-  
エチルホモビペラジン
- (21) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-  
プロピルホモビペラジン
- (22) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-  
ブチルホモビペラジン
- (23) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-  
ヘキシルホモビペラジン

また、本発明は、前記一般式(I)で示されるイソキノリン誘導体の酸付加塩をも提供する。この塩は、薬学上許容される非毒性の塩であって、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等の無機酸、および酢酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸等の有機酸を挙げることができる。

本発明で提供される一般式(I)で示される化合物は、例えば、次式にしたがって合成することができる。



(式中、A、B、Rは前記と同じ意味を表わす。)

すなわち、5-イソキノリンスルホン酸クロリド(VI)と式(VII)で示されるホモビペラジン誘導体を反応させることにより得ることができる。

この反応に用いられるホモビペラジン誘導体(VII)としては、例えば、ホモビペラジン、2-メチルホモビペラジン、2-エチルホモビペラジン、2-プロピルホモビペラジン、2-ブチルホモビペラジン、2-イソブチルホモビペラジン、2-フェニルホモビペラジン、2-ベンジルホモビペラジン、5-メチルホモビペラジン、5-エチルホモビペラジン、6-メチルホモビペラジン、6-

エチルホモビペラジン、6-プロピルホモビペラジン、6-ブチルホモビペラジン、6-ヘキシルホモビペラジン、6-フェニルホモビペラジン、6-ベンジルホモビペラジン、2,3-ジメチルホモビペラジン、2,2-ジメチルホモビペラジン、5,7-ジメチルホモビペラジン、4-メチルホモビペラジン、4-エチルホモビペラジン、4-プロピルホモビペラジン、4-ブチルホモビペラジン、4-ペンチルホモビペラジン、4-ヘキシルホモビペラジンを挙げることができる。

この反応においては、酸受容体が存在していてもよい。酸受容体としては、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメチラートのようなアルカリ金属化合物、ピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリエチレンジアミンのような有機第3級アミンが挙げられる。反応溶媒としては、メタノール、エタノールのようなアルコール類、ジクロルメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素、

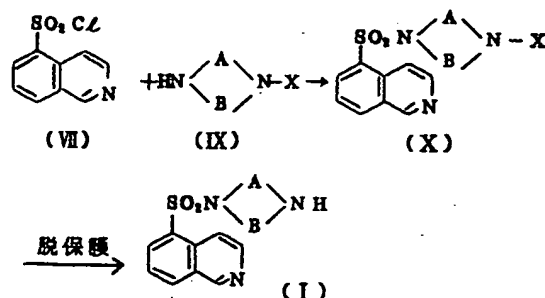
特開昭61-227581(4)

テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が使用される。

酸クロライド (VII) に対するホモビペラジン誘導体 (VIII) の使用量は、酸受容体の存在する場合、1ないし10倍モルの範囲が好ましく、さらに好ましくは1ないし3倍モルであり、酸受容体が存在しない場合、2~20倍モルが好ましく、特に2~10倍モルの範囲が好ましい。

酸受容体を用いる場合、その使用量は式 (VII) で示されるホモビペラジン誘導体に対し、1ないし10当量の範囲が好ましく、1ないし6当量が特に好ましい。反応温度は通常-30~150℃で行なわれ、0~120℃の範囲が好ましく、0~80℃が特に好ましい。

また、一般式 (I) で示される化合物のうち、Rが水素原子の化合物は、さらに例えば、次式にしたがって合成できる。



(式中、A、Bは前記と同じ意味を表わし、Xは保護基を表わす。)

保護基Xとしては、例えば、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基のようなアシル基、ベンジルオキシカルボニル基、t-ブチルオキシカルボニル基のようなアリルメチルー、アルキルーオキシカルボニル基、ベンジル基等を挙げることができる。

式 (IX) で示される化合物としては、例えば、1-ホルミル-3-メチルホモビペラジン、1-アセチル-3-メチルホモビペラジン、1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルホモビペラジ

ン、1-t-ブチルオキシカルボニル-3-メチルホモビペラジン、1-ベンジル-3-メチルホモビペラジン、1-ベンジルオキシカルボニル-3-エチルビペラジン、1-ベンジルオキシカルボニル-3-プロピルビペラジン等を挙げることができる。

(VII) と (IX) より (X) を得る方法は、前記 (VII) と (VIII) の反応条件と同様に行なうことができる。

(X) より目的物 (I) を得る方法は、保護基Xによって選択されるが、いずれも一般化している公知方法により達成できる。すなわち、例えばホルミル基、アセチル基のようなアシル基の場合は酸あるいはアルカリ加水分解、ベンジル基の場合は水素添加、ベンジルオキシカルボニル基の場合は水素添加あるいは酸分解、t-ブチルオキシカルボニル基の場合は酸分解により目的物を達成することができる。

反応液中より目的物を単離、精製する方法としては、例えば希塩酸で抽出した水層を塩基性となし、クロロホルムのような溶媒で抽出し、濃縮残

査を再結晶するか、シリカゲルもしくはアルミナカラムクロマトグラフィーにより精製することができる。

本発明で提供される一般式 (I) で示される化合物およびその薬学的に許容される酸付加塩は、強力な血管平滑筋弛緩作用、血流量増加作用、血圧降下作用を示し、血管拡張薬、脳循環改善剤、狭心症治療薬、血圧降下剤、脳心血管系の血栓症の予防および治療等において有用な物質である。

本発明化合物の平滑筋に対する作用は、家兔の上腸間膜動脈の弛緩作用により、血管拡張作用はイヌにおける大腿動脈および椎骨動脈の血流量の増加により、また、降圧作用は雄性自然発症高血圧ラットに経口投与後、尾動脈圧を非観血的に測定することにより確認した。

血管平滑筋弛緩作用は家兔より摘出した上腸間膜動脈を螺旋状として吊し、塩化カリウムで収縮せしめ、これに本発明化合物を加えると弛緩される。例えば1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモビペラジンを加えた場合、その完全弛緩を

## 特開昭61-227581(5)

100%として、50%弛緩させる濃度(ED<sub>50</sub>)は0.8μMを示した。

大腿動脈、椎骨動脈の拡張作用は、イヌ(雄犬、体重8~15kg)をペントバルビタール35mg/kgの静脈内投与により麻酔し、大腿動脈および椎骨動脈には非観血的フローブ(日本光電製)を装着し、電磁血流計(日本光電MF-27)にて血流量の測定を行なった。この条件下で大腿静脈側鎖に挿入したポリエチレンチューブを介して、本発明化合物、例えば、1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモビペラジン0.3mg/kgを静脈内投与した場合、大腿動脈血流量は48%、椎骨動脈血流量は160%増加した。

さらに、ddY雄性マウスに静脈内投与した際の急性毒性値LD<sub>50</sub>は73.5mg/kgであった。これらの試験結果は、従来の技術、例えば、式(Ⅲ)、(Ⅳ)で示される化合物に比べ、薬理効果は強く、一方、毒性は弱く、循環器官用薬として有用性の高い化合物である。

7.6~7.9(1H)、8.1~8.8(4H)、9.3(1H)

実施例1と同様な方法により、1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-メチルホモビペラジン(3)、1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-メチルホモビペラジン(4)、1-(5-イソキノリンスルホニル)-2,3-ジメチルホモビペラジン(5)、1-(5-イソキノリンスルホニル)-3,3-ジメチルホモビペラジン(6)、1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-エチルホモビペラジン(7)、1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-イソブチルホモビペラジン(9)、1-(5-イソキノリンスルホニル)-3-フェニルホモビペラジン(10)、1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-エチルホモビペラジン(12)、1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-プロピルホモビペラジン(13)、1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-ヘキシルホモビペラジン(16)、1-(5-イソキノリンスルホニル)-6-ベンジルホモビペラジン(18)を得た。

## (実施例)

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

## 実施例1

5-イソキノリンスルホン酸クロリド 1/2硫酸塩 5.5gを氷水 50mlに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液でpH6とし、メチレンクロリド 100mlで抽出した。このメチレンクロリド溶液を、ホモビペラジン 5.0gを含むメチレンクロリド50mlの溶液に氷冷下20分かけて滴下した。滴下後、15~20℃にて2時間攪拌した。反応液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。メチレンクロリドを減圧留去後、残査をシリカゲル(ワコーゲルC-200, 200g)にてカラムクロマトグラフィーを行ない、1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモビペラジン(1) 5.1g得た。収率88%。

IRスペクトル(cm<sup>-1</sup>): 3320, 1620, 1330,

1150

NMRスペクトル(CD<sub>3</sub>OD-DCI):

2.1~2.7(2H)、3.6~4.2(8H)、

結果を表1、表2に示す。

表 1

	(Ⅵ) 1/2 硫酸塩 (g)	(Ⅶ) (g)	反応温度 (℃)	反応時間 (hr)
1	2.77	2-メチルホモビペラジン 3.42	10~15	2
2	2.77	6-メチルホモビペラジン 3.42	10~15	2
3	2.77	2,3-ジメチルホモビペラジン 3.84	10~15	2
4	2.77	2,2-ジメチルホモビペラジン 3.84	10~15	10
5	2.77	2-エチルホモビペラジン 3.84	10~15	10
6	2.77	2-イソブチルホモビペラジン 3.12	15~20	10
7	2.77	2-フェニルホモビペラジン 3.52	15~20	15
8	1.38	6-エチルホモビペラジン 3.84	15~20	15
9	1.38	6-プロピルホモビペラジン 4.26	10~20	15
10	1.38	6-ヘキシルホモビペラジン 5.52	10~20	15
11	1.38	6-ベンジルホモビペラジン 5.7	10~20	15

特開昭61-227581(6)

表 2

	化 合 物	収 量 (収 率)	モジュリ (m/e)	IR 吸収スペクトル ( $\text{cm}^{-1}$ )	NMR スペクトル ( $\text{CD}_3\text{OD}-\text{DCI}$ )
1	(3) 1-(5-イソキノリンスルホン)- 3-メチルホモビベラジン	2.49g (79%)	305	3330, 1620 1340, 1160	1.0~1.2 (3H), 2.0~2.7 (2H), 3.6~4.2 (7H), 7.6~7.9 (1H), 8.1~8.8 (4H), 9.3 (1H)
2	(4) 1-(5-イソキノリンスルホン)- 6-メチルホモビベラジン	2.55g (81%)	305	3320, 1620 1330, 1150	0.8~1.0 (3H), 2.0~2.8 (1H), 3.6~4.2 (8H), 7.6~7.9 (1H), 8.1 ~8.8 (4H), 9.3 (1H)
3	(5) 1-(5-イソキノリンスルホン)- 2,3-ジメチルホモビベラジン	2.39g (75%)	319	3320, 1620 1320, 1160	0.9~1.2 (6H), 2.1~2.7 (2H), 3.6~4.2 (6H), 7.6~7.9 (1H), 8.1~8.8 (4H), 9.3 (1H)
4	(6) 1-(5-イソキノリンスルホン)- 3,3-ジメチルホモビベラジン	2.46g (77%)	319	3330, 1620 1330, 1150	1.0~1.1 (6H), 2.1~2.8 (2H), 3.6~4.2 (6H), 7.6~7.9 (1H), 8.1~8.8 (4H), 9.3 (1H)
5	(7) 1-(5-イソキノリンスルホン)- 3-エチルホモビベラジン	2.74g (86%)	319	3330, 1620 1330, 1150	0.8~1.1 (5H), 1.9~2.8 (4H), 3.5~4.2 (7H), 7.6~7.9 (1H), 8.1~8.8 (4H), 9.3 (1H)
6	(9) 1-(5-イソキノリンスルホン)- 3-イソブチルホモビベラジン	2.91g (84%)	347	3340, 1620 1330, 1150	0.9~1.0 (6H), 1.4~2.8 (5H), 3.6~4.2 (7H), 7.6~7.9 (1H), 8.1~8.8 (4H), 9.3 (1H)
7	(10) 1-(5-イソキノリンスルホン)- 3-フェニルホモビベラジン	2.90g (79%)	367	3350, 1630 1340, 1160	2.1~2.7 (2H), 3.6~4.2 (7H), 7.1~7.9 (6H), 8.1~8.8 (4H), 9.3 (1H)
8	(12) 1-(5-イソキノリンスルホン)- 6-エチルホモビベラジン	1.29g (81%)	319	3320, 1620 1330, 1150	0.8~1.0 (3H), 1.1~1.8 (2H), 2.2~2.8 (1H), 3.6~4.2 (8H), 7.6~7.9 (1H), 8.1~8.8 (4H), 9.3 (1H)
9	(13) 1-(5-イソキノリンスルホン)- 6-プロピルホモビベラジン	1.47g (88%)	333	3330, 1620 1330, 1150	0.8~2.9 (7H), 3.6~4.2 (8H), 7.6~7.9 (1H), 8.1~8.8 (4H), 9.3 (1H)
10	(16) 1-(5-イソキノリンスルホン)- 6-ヘキシルホモビベラジン	1.28g (68%)	375	3330, 1620 1340, 1150	0.8~2.0 (15H), 2.2~2.9 (1H), 3.6~4.2 (8H), 7.6~7.9 (1H), 8.1~8.8 (4H), 9.3 (1H)
11	(18) 1-(5-イソキノリンスルホン)- 6-ベンジルホモビベラジン	1.47g (77%)	382	3330, 1620 1340, 1140	2.1~2.8 (3H), 3.6~4.2 (8H), 7.2 (5H), 7.6 ~7.9 (1H), 8.1~8.8 (4H), 9.3 (1H)

## 実施例 2

5-イソキノリンスルホン酸クロリド 1/2硫酸塩 5.5g を氷水 50ml に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で pH 6 とし、メチレンクロリド 100ml で抽出した。このメチレンクロリド溶液を 1-ベンジルオキシカルボニル-3-メチルホモビベラジン 6.0g、トリエチルアミン 3.5g を含むメチレンクロリド 50ml の溶液に氷冷下、1時間かけて滴下した。滴下後 5~15℃ にて 12 時間攪拌した。反応液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。メチレンクロリドを減圧下留去し、残渣に 25% 臭化水素酸-酢酸 30ml を加え、15~20℃ にて 5 時間攪拌した。この反応液を氷水 100ml にあけ、5N-苛性ソーダ溶液にて pH 10 とし、クロロホルムで抽出した。クロロホルムを水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、クロロホルムを減圧留去した。残渣をシリカゲル (ワコーゲル C-200, 200g) でカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 3%-メタノール/クロロホルム) を

2-メチルホモビベラジン (2) 3.38g を得た。

収率 58%。

マススペクトル ( $m/e$ ) : 305

IR スペクトル ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3320, 1620, 1330, 1150

NMR スペクトル ( $\text{CD}_3\text{OD}-\text{DCI}$ ) :

1.0~1.2 (3H), 2.0~2.8 (2H),  
3.6~4.2 (7H), 7.6~7.9 (1H),  
8.1~8.8 (4H), 9.3 (1H)

## 実施例 3

5-イソキノリンスルホン酸クロリド 1/2硫酸塩 1.38g を氷水 10ml に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で pH 6 とし、メチレンクロリド 30ml で抽出した。このメチレンクロリド溶液を、1-メチルホモビベラジン 0.85g、トリエチルアミン 1.0g を含むメチレンクロリド 20ml の溶液に滴下した。滴下後、10~20℃ にて 2 時間攪拌した。反応液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、メチレンクロリドを減圧下留去した。残渣をシリ

特開昭61-227581(7)

カゲル (ワコーゲル C-200, 80 g) にてカラムクロマトグラフィー (溶媒 3% メタノール/クロロホルム) を行ない、1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-メチルホモビペラジン (19)

1.25 g を得た。収率 86%。

マスマスペクトル (m/e) : 305

赤外線吸収スペクトル ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1630, 1340, 1140

NMR スペクトル ( $\text{CD}_3\text{OD}-\text{DCI}$ ) :

2.0~2.8 (5H)、3.6~4.2 (8H)、  
7.6~7.9 (1H)、8.1~8.8 (4H)、  
9.3 (1H)

実施例 3 と同様な方法により、1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-エチルホモビペラジン (20)、1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-ブチルホモビペラジン (22)、1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-ヘキシルホモビペラジン (23) を得た。結果を表 3、表 4 に示す。

表 3

	(M) 1/2 量 (g)	(M) (g)	NEt <sub>3</sub> (g)	反応温度 (°C)	反応時間 (hr)
1	1.0	1-エチルホモビペラジン 0.70	0.73	10~20	3
2	1.0	1-ブチルホモビペラジン 0.85	0.73	10~20	3
3	1.0	1-ヘキシルホモビペラジン 1.0	0.73	10~20	3

表 4

	化合物	マスマスペクトル (m/e)	IR スペクトル ( $\text{cm}^{-1}$ )	NMR スペクトル ( $\text{CD}_3\text{OD}-\text{DCI}$ )
1	(20) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-エチルホモビペラジン	319	1630 1350 1150	0.9~1.2 (3H)、2.1~2.8 (2H)、3.4~4.2 (10H)、7.6~7.9 (1H)、8.1~8.8 (4H)、9.3 (1H)
2	(22) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-ブチルホモビペラジン	347	1620 1330 1150	0.8~1.0 (3H)、1.0~4.2 (10H)、7.6~7.9 (1H)、8.1~8.8 (4H)、9.3 (1H)
3	(23) 1-(5-イソキノリンスルホニル)-4-ヘキシルホモビペラジン	375	1620 1330 1150	0.8~1.0 (3H)、1.0~2.2 (10H)、3.0~4.2 (10H)、7.6~7.9 (1H)、8.1~8.8 (4H)、9.3 (1H)

## 実施例 4

1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモビペラジン 5 g をメタノール 40 ml に溶解し、1N-塩酸を加え、溶液の pH を 6.0 に調整した。溶媒を減圧下留去し、メタノールおよびエーテルより再結晶し、1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモビペラジン 1 塩酸塩を得た。融点 177.5°C、元素分析値：C : 51.50%、H : 5.88%、N : 12.90%

同様にして表 5 に示す化合物の 1 塩酸塩を得た。

表 5

化合物	元素分析値 (%)		
	C	H	N
(3)	52.44	6.12	12.23
(5)	54.35	6.45	11.59
(10)	59.83	5.70	10.15
(18)	60.20	5.85	9.96

## 試験例 1

家兎 (日本在来種、体重約 3 kg) を放血致死後、開腹し、上腸間膜動脈を摘出する。血管を常法にしたがい、2 mm × 25 mm に螺旋状に切り、95%  $\text{O}_2$  : 5%  $\text{CO}_2$  の混合ガスを通したクレブス・ヘンズライト栄養液を滴した 20 ml オーガンバスに吊す。血管の一方を等尺性トランスデューサーに接続し、1.5 g の荷重をかけると、血管の収縮および弛緩反応がトランスデューサー (日本光電 FD ビックアップ TB-912T) にかかる荷重として記録される。15~20 mmol/l  $\text{KCl}$  水溶液で  $\text{KCl}$  の最大収縮のほぼ 1/2 量の収縮条件下に、本発明化合物の塩酸塩を加え、その弛緩作用を観察した。その完全弛緩を 100% とし、50% 弛緩させる濃度 ( $\text{ED}_{50}$  値) を表 6 に示した。



特開昭61-227581(8)

表 6

化合物 NO.	ED <sub>50</sub> 値 (μM)
(1)	0.8
(2)	4.0
(3)	1.6
(4)	1.6
(5)	8
(6)	10
(7)	6
(9)	4
(10)	12
(12)	3
(13)	11
(16)	12
(18)	10
(19)	8
(20)	11
(22)	13
(23)	12

## 試験例 2

体重 300～350 g の雄性自然発症高血圧ラット (SHR, Wistar Kyoto) に、被験溶液を強制的に経口投与し、尾動脈圧を非観血的に測定した。被験溶液は、投与液量が体重 100 g 当り 1 ml になるように蒸留水に溶解して調整した。収縮期圧の測定は、ラットを 30～32℃ の保温箱に約 10 分間置き、非観血式血圧測定装置で測定した。薬物投与直前および投与後 1, 2, 4, 6 時間後に血圧を測定した。降圧作用は、投与直前の血圧との差 (ΔP, mmHg) で評価した。表 7 に降圧 (ΔP) の最大値を示した。また、比較物質についても ΔP の最大値を求め、表 8 に示した。

表 7

化合物 NO.	投与量 mg/kg	ΔP <sub>max</sub> (mmHg)
(1)	100	80
(3)	100	65
(18)	100	43

## 比較例

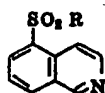


表 8

R	投与量 mg/kg	ΔP <sub>max</sub>
-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	100	31
	100	11
	100	10

表 9

化合物 NO.	静脈内投与量 (mg/kg)	大腿動脈血流量 増加 (%)	椎骨動脈血流量 増加 (%)
(1)	0.3	48	160
(3)	0.3	35	78
(18)	0.3	45	110

## 比較例

	1	69	98
--	---	----	----

## 試験例 3

イヌにおける大腿動脈、椎骨動脈血流量に対する作用

本文中に述べた方法にしたがって実験を行なった。結果を表 9 に示す。

## 試験例 4

ICR マウスに静脈内投与し、急性毒性値を求めた。結果を表 10 に示す。

特開昭61-227581(9)

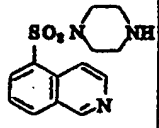
手 続 補 正 書

昭和60年9月13日

表 10

化合物 NO.	LD <sub>50</sub> , mg/kg
(1)	73.5
(3)	120
(18)	197

比較例

	29
---	----

代理人 清水



特許庁長官 宇賀道郎 殿

## 1 事件の表示

特願昭60-68512号

## 2 発明の名称

スルホン基を有するイソキノリン誘導体

## 3 補正をする者

事件との関係・特許出願人

(003) 旭化成工業株式会社 (ほか1名)

## 4 代理人

郵便番号105

東京都港区虎ノ門一丁目2番29号虎ノ門産業ビル5階

(6823) 弁理士 清水



## 5 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

## 6 補正の内容

明細書の記載を次のとおり補正する。

## III、第9頁下から11～10行の

「すなわち、5-イソキノリンスルホン酸クロリド(Ⅶ)と」を

「すなわち、5-イソキノリンスルホン酸より容易に得られる5-イソキノリンスルホン酸クロリド(Ⅶ)と」

と補正する。

## I2)、第16頁5～6行の

「5-イソキノリンスルホン酸クロリド%硫酸塩5.5g」を

「5-イソキノリンスルホン酸%硫酸塩150gに塩化チオニル1200ml、ジメチルホルムアミド0.4mlを加え、3時間加熱還流した。減圧下、塩化チオニル、ジメチルホルムアミドを留去し、残液に塩化メチレン300mlを加え、攪拌後、ろ過し、得られた結晶を減圧乾燥し、5-イソキノリンスルホン酸クロリド%硫酸塩を160

g得た。

5-イソキノリンスルホン酸クロリド%硫酸塩5.5g」と補正する。

代理人 清水



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**